

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. І. ПИРОГОВА

ПОТІЙ ВІКТОРІЯ ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.36-002.12-007.285(043.5)

**ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ТА МОЖЛИВІ СТРАТЕГІЇ ЕЛІМІНАЦІЇ
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С**

14.01.13 – інфекційні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Зайцев Ігор Анатолійович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри терапії, інфекційних хвороб
та дерматовенерології післядипломної освіти

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Чемич Микола Дмитрович,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією;

доктор медичних наук, доцент
Рябокоть Юрій Юрійович,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України,
доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться «___» грудня 2018 року о ___годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» листопада 2018 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04,
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вірусний гепатит С (ВГС) є другою за частотою причиною цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у світі (Lee M. H., 2014). Точні дані про розповсюдженість ВГС в Україні відсутні, однак проведені рядом авторів (Гураль А. Л., 2011; Сергеева Т. А., 2016) пілотні дослідження дозволяють припустити, що майже 1,3 млн українців інфіковано вірусом гепатиту С (НСV), і це робить ВГС серйозною проблемою для вітчизняної системи охорони здоров'я.

Нові перспективи у керуванні НCV - інфекцією, пов'язані з відкриттям противірусних препаратів прямої дії (ППД), ефективність яких складає 95 % - 100 % (до 85 % - 99 % у пацієнтів із ЦП) (Afdhal N. H., 2014; Sulkowski M. S., 2015; Lawitz E. J., 2015; Zeuzem S., 2017), дозволили Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів до 2030 року (далі - Програма), яка була прийнята у 2015 році й підтримана 194 країнами, зокрема й Україною. Цільовими показниками Програми є зниження кількості нових випадків захворювання на 90 % до 2030 року та смертності від кінцевих стадій захворювання печінки - на 65 %.

Вирішення зазначених завдань неможливе без створення моделі природного перебігу ВГС. До цього часу в Україні такі спроби не здійснювалися, що робить проблему актуальною, враховуючи, що реалізація Програми у країні почалася ще у 2016 році.

Створення моделі природного перебігу ВГС в Україні має ряд особливостей через брак статистичних даних. По - перше, офіційна реєстрація захворюваності на гострий гепатит С (ГГС) почалась тільки з 2003 року. На думку експертів, кількість зареєстрованих випадків не відповідає реальній захворюваності, враховуючи широку розповсюдженість хронічного гепатиту С (ХГС) у країні (Сергеева Т. А., 2016).

По - друге, дані, які дозволяють оцінити розмір популяції хворих на ВГС в Україні, обмежені кількома пілотними дослідженнями, у яких розповсюдженість гепатиту оцінювалась у відносно невеликих групах декретованих контингентів (донори, вагітні, пацієнти багатопрофільних клінічних лікарень, коінфіковані вірусом імунодефіциту людини (HIV), медичні працівники) та під час профілактичних оглядів (Жидких В. Н., 2011; Малий В. П., 2011; Сергеева Т. А., 2014).

По - третє, є тільки окремі опубліковані дослідження, виконані в Україні, де був вивчений розподіл хворих на ВГС залежно від стадії фіброзу та генотипу вірусу (Зайцев И. А., 2014; Малий В. П., 2010). Також викликає труднощі оцінка віку хворих, у якому розвивається гепатит. Не проводилось досліджень, що дозволяли б визначити частоту трансформації однієї стадії захворювання в іншу. Дослідження щодо впливу ко-чинників (алкоголь, ко-інфекція іншими гепатотропними вірусами, HIV) на прогресування фіброзу також нечисленні (Коваль Т. И., 2017).

По - четверте, відсутні дані про смертність від ЦП і ГЦК, пов'язаних з НCV, хоча інформація про кількість летальних випадків від первинного раку печінки

доступна, а від ЦП – обмежено доступна (тільки за період з 1999 до 2016 року і без деталізації етіології ЦП) (Чепелевська Л. А., 2013, 2016, 2018; Дзюба О. М., 2016).

Виходячи з цього, в якості одного з першорядних завдань при створенні моделі, ми розглядали можливість зробити її відкритою для оновлення бази даних. Будь-які доповнення, що стосуються захворюваності, летальності, розподілу генотипів можуть бути внесені до неї в будь-який час, об'єднані з раніше існуючими і покращити, таким чином, точність прогнозу. Крім того, ми вважали за доцільне доповнити дані щодо епідеміології, природного перебігу вірусних гепатитів власними спостереженнями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Основні результати дослідження отримані при виконанні планово-бюджетної НДР «Удосконалення лікувально-діагностичної допомоги хворим на вірусні гепатити з несприятливими предикторами результату противірусної терапії» (№ державної реєстрації 0110U001645, шифр праці УН 10.03.01) та ініціативної НДР - «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період», (№ державної реєстрації 0116U004059, шифр праці U 2016.02.09).

Мета дослідження: підвищити ефективність елімінації ХГС у рамках національної Програми елімінації HCV- інфекції в Україні шляхом створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію.

Завдання дослідження:

1 З'ясувати головні складові тягаря ВГС в Україні та виділити прогностично несприятливі популяційні чинники.

2 Визначити найбільш інформативні параметри та створити модель прогнозування динаміки фіброзу печінки у конкретного пацієнта при вирішенні пріоритетності призначення противірусної терапії (ПВТ) у рамках Програми, що реалізується.

3 Розробити популяційну модель та надати згідно неї характеристику природного перебігу ВГС в Україні до 2030 року.

4 Оцінити результативність та виявити недоліки запропонованої стратегії № 1 (лікування лише хворих з компенсованим фіброзом печінки F3/F4, кількість пролікованих хворих щорічно буде постійною) щодо досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами.

5 Проаналізувати відповідність динаміки нових випадків ВГС в Україні цільовим показникам елімінаційної Програми при виявленні мінімально необхідної кількості хворих для реалізації запропонованої стратегії лікування.

Об'єкт дослідження: природний перебіг ВГС.

Предмет дослідження: захворюваність на ГГС в Україні, віковий розподіл випадків гострого гепатиту В (ГГВ) і ГГС у Донецькій області, розподіл хворих на ХГС за віком, статтю, стадією фіброзу й генотипами вірусу. Дані про прогресування захворювання, частоту розвитку ЦП, ГЦК, виживаність хворих та ефективність різних схем ПВТ. Моделювання природного перебігу ХГС і різних сценаріїв реалізації елімінаційної Програми ВООЗ в Україні.

Методи дослідження: стадія фіброзу й активність гепатиту визначались за шкалою METAVIR за допомогою непрямих сироваткових маркерів FibroTest®, FibroMax® та на підставі оцінки результатів біопсії печінки. Популяційна модель природного перебігу реалізована у програмі Microsoft Excel (Office Standard 2010, License ID 67256471). Для побудови персоніфікованої моделі прогресування фіброзу використані методи множинної логістичної та лінійної регресії з оцінкою адекватності отриманих моделей методом аналізу операційних характеристик кривих регресії (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Використані засоби: персональний комп'ютер на базі *Windows 10 Professional KN* (License ID 67256188). Статистичні програми Statistica 5.5, MedStat, MedCalc 11.6 (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов, свід. № 10858, 2004 р.).

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. Вперше створена популяційна модель природного перебігу ВГС, яка дозволяє оцінити тягар ВГС в Україні до 2030 року, що характеризується зменшенням кількості інфікованих за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК над випадками ГГС, та пов'язаний зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років та питома вага пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП збільшиться на 20 % й складатиме 56 % та 56,5 % відповідно.

Уточнено наукові дані щодо найбільш значущих чинників, які впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГС. Створено рівняння логістичної регресії, яке зв'язує такі найбільш інформативні фактори як вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) хворого й активність гепатиту (OR=123,45) та дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу печінки та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування ПВТ ($\chi^2 = 574,17$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Отримала подальший розвиток стратегія досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами, яка передбачає лікування 42,2 % пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП від чисельності інфікованої популяції у 2015 році.

Практичне значення отриманих результатів. Використання моделі природного перебігу ВГС в Україні дозволяє визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню й лікуванню у рамках цієї Програми.

Прогнозування динаміки фіброзу у конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності захворювання на момент прогнозування може бути використано для пріоритетизації призначення противірусного лікування в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику роботи інфекційних і терапевтичних стаціонарів та поліклінічної ланки охорони здоров'я лікувальних закладів Донецької області (КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки», КЛЗ «Центральна міська клінічна лікарня м. Дружківка», КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Мирноград»), а також у практику державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» м. Київ. Викладені в дисертації матеріали використовуються у навчальному процесі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах

інфекційних хвороб Донецького національного медичного університету, м. Лиман та Київського національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтована мета, завдання наукового дослідження. Створена популяційна модель динаміки інфікованої популяції при природному перебігу захворювання, що дозволяє оцінити тягар ВГС в Україні. Визначені умови, виконання яких дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ. Побудована математична модель залежності фіброзу печінки від віку хворого, статі й активності гепатиту, що може бути використано як метод моніторингу природного перебігу ХГС у кожного конкретного пацієнта.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені на першій Центральній та Східноєвропейській зустрічі «Viral hepatitis and co-infection with HIV» (Варшава, 2015), «VI З'їзді Української Гастроентерологічної Асоціації» (Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2018 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 5 статей у фахових журналах рекомендованих МОН України; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні; 8 наукових праць – надруковано у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково - практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 165 сторінках тексту, складається з анотації, вступу, 6 розділів (зокрема огляду літератури, матеріалів та методів і 4 розділів власних спостережень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, які містять 209 найменувань (48 кирилицею й 161 латиницею), додатків. Працю ілюструють 29 таблиць і 29 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Це дослідження є обсерваційним, проспективним, заснованим на зборі даних, що стосуються природного перебігу ХГС.

Критеріями залучення в дослідження були: наявність лабораторно підтвердженого ГГС, ГГВ (за період з 2005 до 2010 р. було залучено 4358 пацієнтів, з яких дані про 3777 хворих були отримані з обласної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) м. Донецька, 581 пацієнт знаходився на лікуванні в інфекційному відділенні ЦМКЛ № 1 м. Донецька); документально підтверджена наявність антитіл до ВГС > 6 міс.; проведена не більше ніж за 3 місяці до залучення у дослідження біопсія печінки або сироватковий тест на фіброз (FibroTest або FibroMax) (897 хворих, які спостерігались у Донецькому гепатологічному центрі з 2011 до 2014 року, з яких у 713 ступінь активності та стадію фіброзу визначали за допомогою сироваткових тестів, у 184 хворих - за допомогою біопсії печінки); проведене

генотипування HCV (667 хворих, які спостерігалися в Донецькому гепатологічному центрі з 2012 до 2014 року).

Критеріями вилучення були: ко-інфікування вірусом гепатиту В (HBV) і/або HIV; наявність інших хронічних захворювань печінки (алкогольного гепатиту, автоімунного гепатиту, хвороби Вільсона, первинного біліарного холангіту, первинного склерозивного холангіту).

Вивчення вікового розподілу хворих на ГГВ і ГГС носило ретроспективний характер і проводилось шляхом аналізування медичних карт стаціонарного хворого 581 пацієнта, які знаходилися на лікуванні в інфекційному відділенні ЦМКЛ № 1 м. Донецька. Діагноз верифікувався наявністю результатів аналізів на ГГВ (HBsAg, анти-HBcog IgM) і ГГС (анти-HCV IgM), які виконувались у лабораторіях ЦМКЛ № 1 м. Донецька, «Нова діагностика», «СІНЕВО».

Усім хворим на ХГС виконувались дослідження, які підтверджували діагноз (анти - HCV сумарні, РНК HCV) та спростовувалися конкуруючі діагнози (HBsAg, анти-HBcog сумарні, антитіла до HIV). Усі дослідження виконувались у лабораторіях «СІНЕВО», «Нова діагностика», лабораторії Донецького обласного центру з профілактики і боротьби зі СНІДом. З метою спростування вогнищевої патології, виявлення ознак портальної гіпертензії (спленомегалії, асцити, розширення портальної та селезінкової вен), усім хворим виконувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Зразки біоптатів печінки аналізувались завідувачкою кафедри патологічної анатомії Донецького національного медичного університету, д.мед.н., професором Василенко І. В. Активність гепатиту та стадія захворювання оцінювалась за шкалою METAVIR.

Для обробки результатів досліджень були застосовані базові методи математичної статистики: описова статистика, критерії парних та множинних порівнянь.

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Донецького національного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою визначення вікового інтервалу на який припадає більшість випадків гострої інфекції, було вивчено віковий розподіл захворюваності на ГГВ і ГГС у Донецькій області. Оскільки основні шляхи інфікування вірусами гепатитів В і С збігаються, віковий розподіл захворюваності цими інфекціями теж співпадає. Оскільки ГГС є рідко діагностованим захворюванням, вивчення вікового розподілу хворих на ГГВ та ГГС разом, дало можливість збільшити статистичну значущість отриманих результатів.

Вікова структура захворюваності на гострі гепатити у Донецькій області була вивчена на основі аналізу 4358 випадків ГГВ, ГГС за даними обласної СЕС (3777 випадків гострих гепатитів) і ЦМКЛ №1 м. Донецька (581 випадок) за період з 2005 до 2010 рр. включно. Дані обласної СЕС дозволяють оцінити залежність кількості випадків гострого гепатиту у дітей до 1 року, у віці 1-4, 5-9, 10-14 і 15-17 років (6, 7, 9, 34, 202 випадки відповідно), і дорослих, без поділу їх на вікові категорії (усього

3519 випадків). У зв'язку з цим, щоб прояснити залежність захворюваності на гепатити від віку, в першу чергу, у дорослих, нами вивчені медичні карти стаціонарного хворого 581 пацієнта з ГГВ і ГГС, госпіталізованих у ЦМКЛ №1 м. Донецька. Вік хворих коливався від 8 місяців до 79 років, більшу частину склали чоловіки (304 дорослих пацієнти). Серед обстежених було 44 дитини (23 дівчинки й 21 хлопчик).

За даними обласної СЕС із 3777 випадків гострих гепатитів 3160 (84 %) припало на ГГВ і 617 (16 %) - на ГГС. Віковий розподіл ГГВ і ГГС серед дітей, за даними СЕС, відображає суттєве збільшення кількості випадків інфікування у підлітковому періоді (202 випадки у віці від 15 до 17 років у порівнянні з 56 - у віці від 1 до 14 років).

За даними ЦМКЛ №1 м. Донецька, із 581 хворого на гострий гепатит більшу частину (90 %) склали пацієнти з ГГВ (524 випадки, зокрема 206 жінок, 275 чоловіків, 43 дитини). На ГГС припало 57 випадків або 10 % усіх спостережень (27 жінок, 29 чоловіків, 1 дитина), що співвідносно з даними обласної СЕС.

Більше 60 % від загальної кількості госпіталізованих у ЦМКЛ №1 хворих на ГГВ і ГГС склали пацієнти у віці від 16 до 30 років (рис. 1).

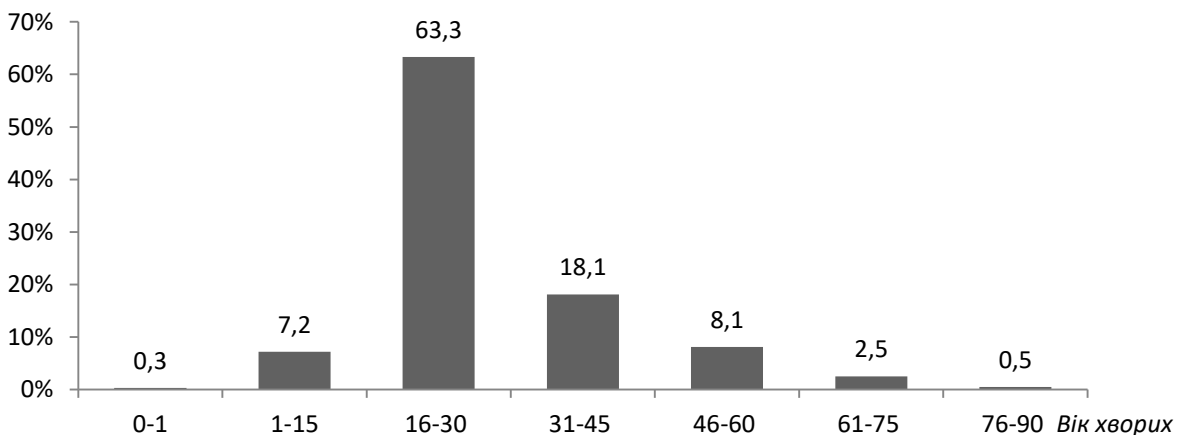


Рис. 1 - Віковий розподіл хворих на ГГВ і ГГС за даними ЦМКЛ №1 м. Донецька

Залежність фіброзу від віку і статі хворих за даними неінвазивних тестів і біопсій печінки. Із 713 пацієнтів, котрим були виконані неінвазивні методи дослідження, у 322 (45 %) була початкова стадія захворювання F0/F1, у 155 (22 %) - помірний фіброз (F2), а у 236 (33 %) – стадія фіброзу F3 або ЦП.

За результатами біопсії печінки, хворих зі стадією фіброзу F0 практично не було (3 %), однак пацієнтів із мінімальним фіброзом (F1) було більше (разом вони склали 40 %). За даними FibroTest, навпаки, частка хворих з відсутністю фіброзу майже у 2 рази перевищувала питому вагу пацієнтів з мінімальним фіброзом (29 % та 16 %, відповідно). Але питома вага хворих зі стадіями фіброзу F0/F1, як за результатами FibroTest, так і за даними біопсії, практично не відрізнялася (45 % та 40 %, відповідно). Така ж закономірність була стосовно хворих із стадіями фіброзу F3/F4 (25 % за результатами біопсії і 33 % - згідно FibroTest). Отже, принципових відмінностей у частоті виявлення хворих із відсутністю-мінімальним фіброзом, з

одного боку, і тяжким фіброзом-цирозом, з другого, як за результатами біопсії, так і за даними FibroTest, виявлено не було ($\chi^2=0,00$; $p=0,4$).

Вірогідна залежність стадії фіброзу печінки від віку виявлена як за результатами неінвазивних тестів, так і біопсії ($r=0,37$, $p<0,05$; $r=0,5$, $p<0,05$, відповідно): питома вага хворих з F3 і ЦП вище в осіб старшого віку (рис. 2, 3).

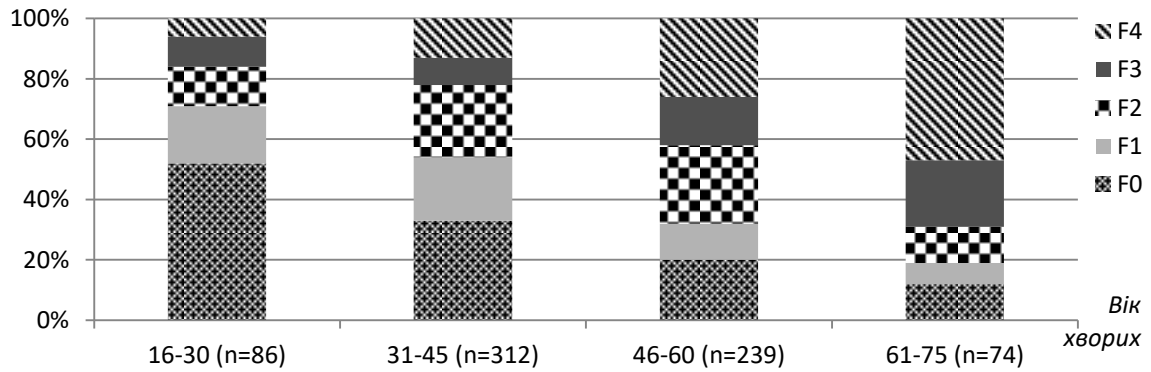


Рис. 2 - Залежність вираженості фіброзу від віку хворих на ХГС за результатами неінвазивних тестів

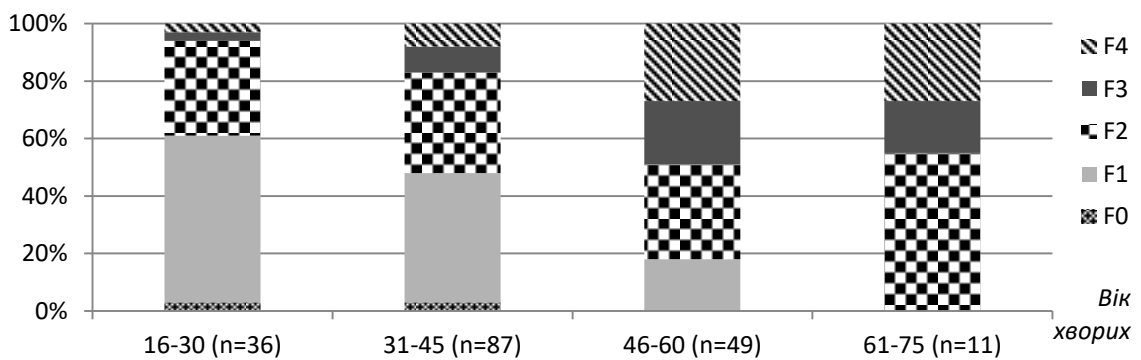


Рис. 3 - Залежність вираженості фіброзу від віку хворих на ХГС за результатами біопсії

Між фіброзом печінки й статтю хворих існує слабкий кореляційний зв'язок як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій ($r=0,03$, $r=-0,07$, відповідно, $p<0,05$) (рис. 4, 5).

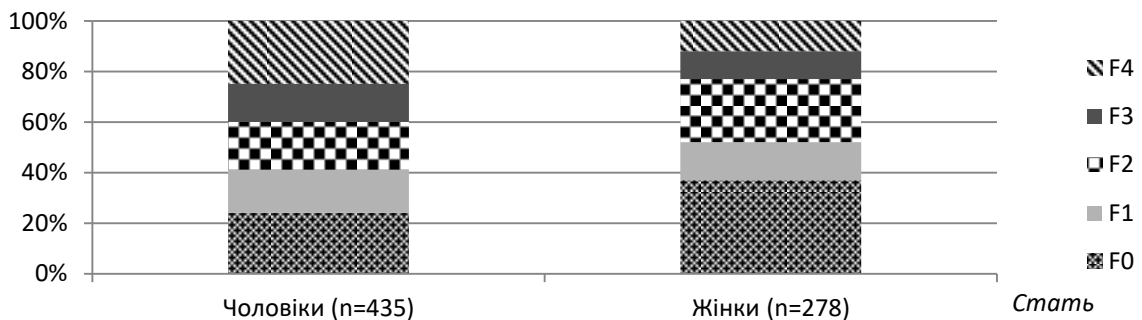


Рис. 4 - Залежність вираженості фіброзу від статі за результатами неінвазивних тестів

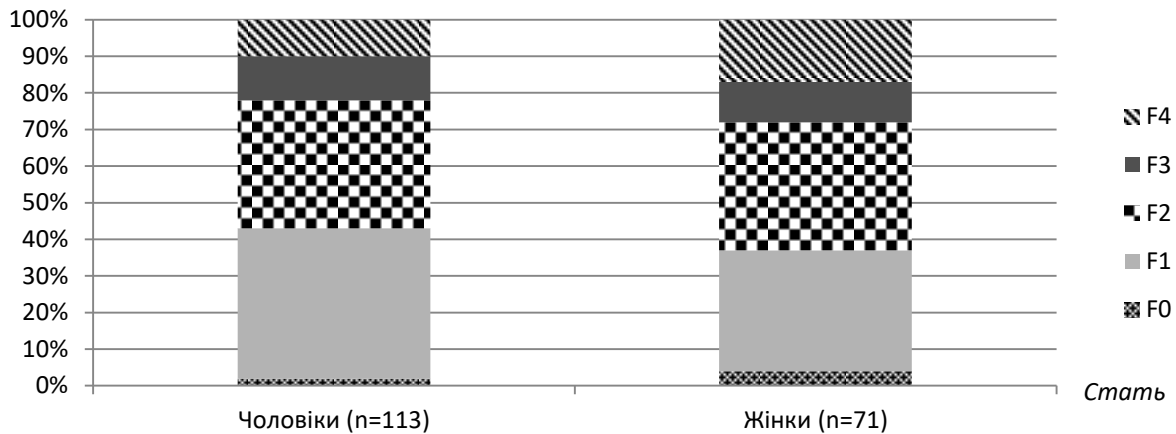


Рис. 5 - Залежність вираженості фіброзу від статі за результатами біопсії

Отже, як неінвазивні методи дослідження фіброзу, так і біопсія свідчать про майже однаковий поділ у популяції хворих із відсутністю/мінімальним фіброзом, з одного боку, і тяжким фіброзом/ЦП – з другого. Обидва методи виявляють закономірну залежність фіброзу від віку та статі хворих.

Залежність активності гепатиту від статі й віку хворих за даними неінвазивних тестів і біопсій печінки. Зв'язок між фіброзом й активністю. При визначенні прогнозу захворювання, разом із вираженістю фіброзу, слід ураховувати й активність гепатиту. Проведений аналіз продемонстрував, що серед пацієнтів зі ступенем активності А3 питома вага хворих зі стадією фіброзу F3/F4 була вірогідно вище, ніж серед хворих із мінімальною або помірною активністю гепатиту, як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій (68 % і 53 % відповідно) (рис. 6, 7).

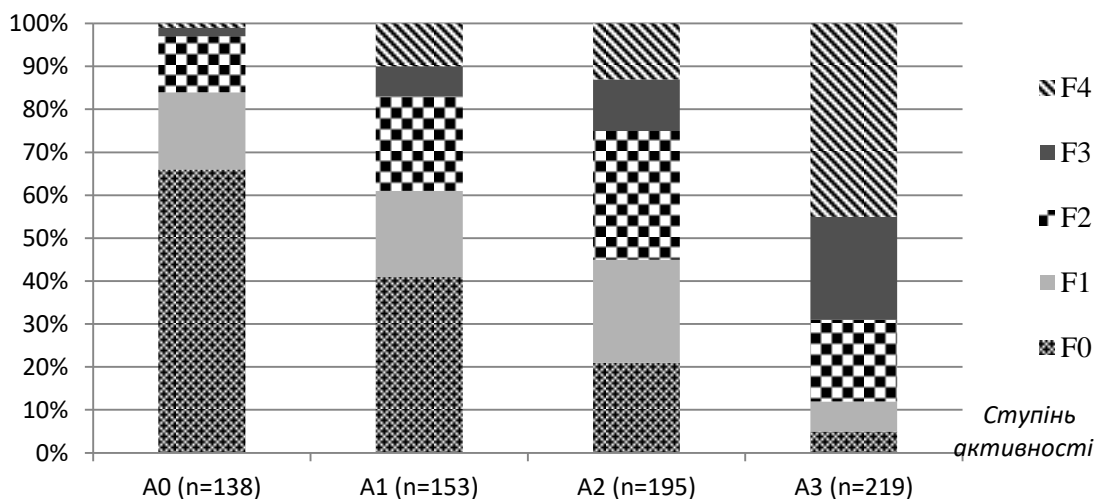


Рис. 6 - Частка хворих із різними стадіями фіброзу печінки залежно від активності гепатиту за результатами неінвазивних тестів

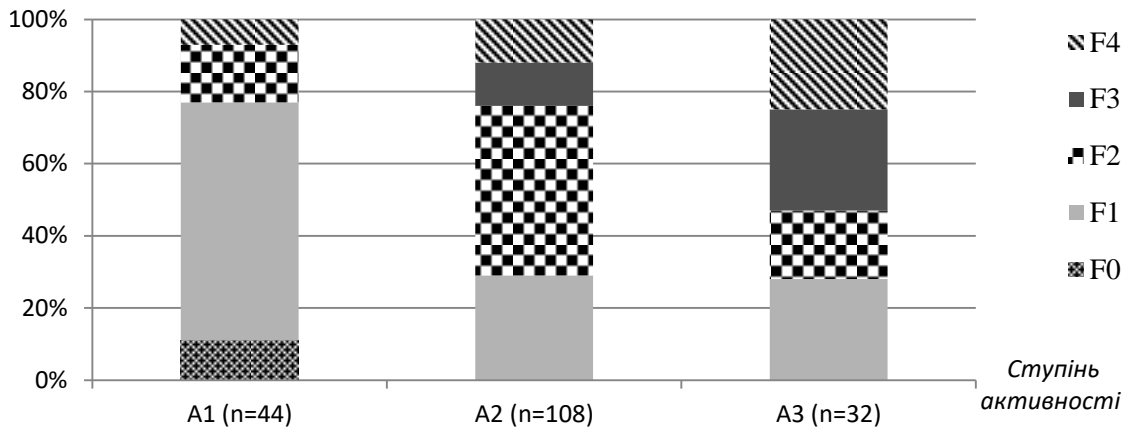


Рис. 7 - Частка хворих із різними стадіями фіброзу печінки залежно від активності гепатиту за результатами біопсій

У цілому ж, між рівнем некрозапальної активності та стадією фіброзу печінки є середньої сили корелятивний зв'язок, що виявляється як за результатами неінвазивних тестів, так і за даними біопсій ($r=0,59$ і $r=0,39$, відповідно, $p<0,05$).

Розподіл генотипів HCV серед інфікованої популяції на прикладі хворих Донецької області. Розподіл генотипів вірусу було вивчено у 667 хворих з 2012 до 2014 року (рис. 8). Половину обстежених склали хворі, інфіковані 1b генотипом вірусу, 48,4 % - генотипами 2 та 3a. Питома вага хворих з 1a та 4-м генотипами вірусу була мінімальною (менша за 2 %).

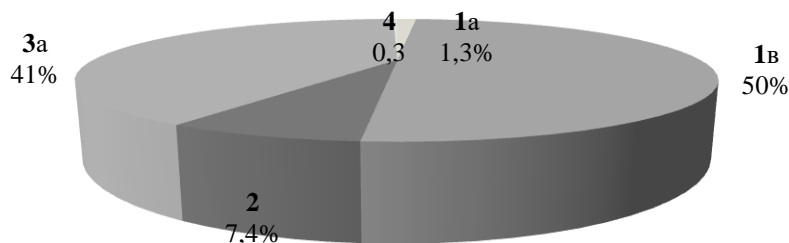


Рис. 8 - Розподіл генотипів HCV у популяції хворих Донецької області

Моделювання залежності фіброзу печінки від віку й активності гепатиту показало, що стадія фіброзу залежить, головним чином від віку ($OR=1,09$), статі ($OR=4,95$) і активності гепатиту ($OR=123,45$). Враховуючи ці показники нами було отримано рівняння логістичної регресії, яке описує вказану залежність:

$$Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g)),$$

де Z – значення показника стадії фіброзу, x – вік, y – показник ActiTest (0,0 – 1,0), g – стать («ж» – 0, «ч» – 1).

Чутливість та специфічність цієї моделі склали 81 % та 79 % відповідно. Дане рівняння дозволяє спрогнозувати динаміку фіброзу у конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії та активності захворювання на момент прогнозування.

Моделювання динаміки популяції хворих на хронічний гепатит С при природному перебігу ХГС та під впливом ПВТ. В основу моделі покладена відома схема природного перебігу вірусного гепатиту, що припускає послідовну зміну стадій захворювання і трансформацію гепатиту в ЦП і ГЦК (рис. 9). У нашій моделі ЦП мав змогу трансформуватися як в декомпенсований цироз (ДЦ), так і в ГЦК. У хворих з важким фіброзом припускалася можливість розвитку ГЦК. Збільшуватися популяція могла тільки за рахунок нових випадків ГГС, які через 6 місяців трансформуються в хронічний гепатит. Зменшення популяції можливо через досягнення віку старше 75 років або смерть від ДЦ і ГЦК.

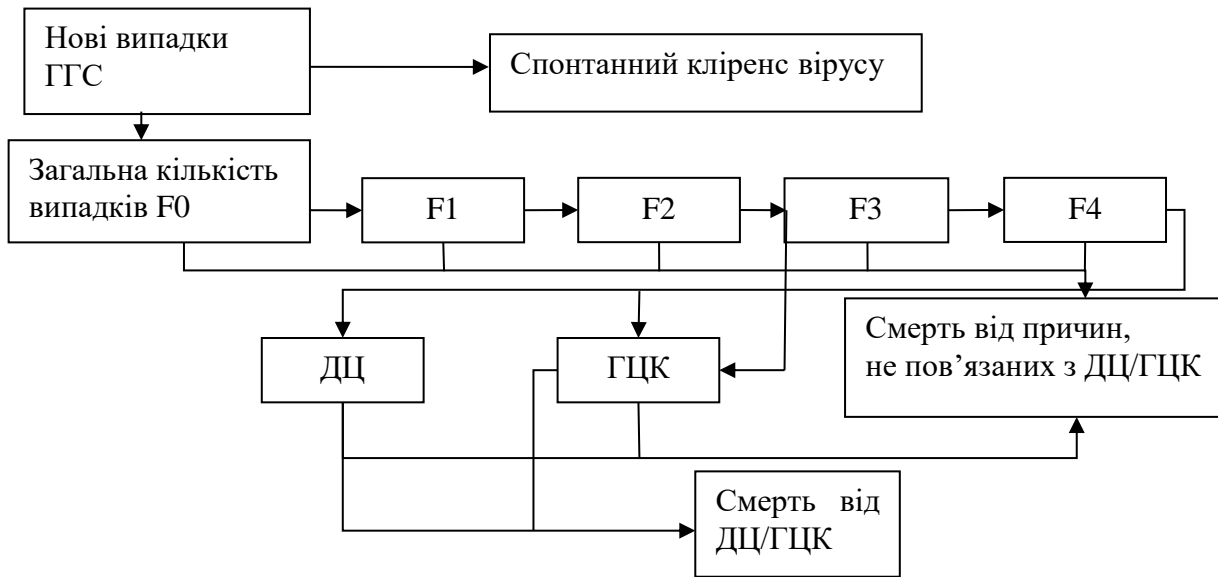


Рис. 9 - Модель природного перебігу захворювання для всієї популяції хворих на ХГС в Україні

Кількість нових випадків ХГС вважали рівній 80 % від кількості зареєстрованих випадків ГГС за певний рік, ґрунтуючись на тому, що середня частота трансформації гострого гепатиту у хронічний складає, за різними даними, від 75 % до 85 %. Оскільки, за літературними даними, на один жовтяничний випадок ГГС припадає ще від 6 до 8 випадків, які проходять без жовтяниці (Гураль А. Л., 2011), кількість знову інфікованих у моделі вважали тотожною зареєстрованій захворюваності, помноженій на 7. Як джерело даних про захворюваність на ГГС з 2003 до 2017 рік, використовували дані Центру громадського здоров'я України. Захворюваність на ГГС з 2018 по 2030 рр. розраховували на основі рівняння, отриманого шляхом нелінійного регресійного аналізу залежності реальної захворюваності на ГГС від року спостереження:

$$Z = \exp(123,1263 - 0,0610 \cdot x),$$

де Z- захворюваність на ГГС, x - рік спостереження.

Віковий розподіл випадків ГГС вважали пропорційним розподілу випадків гострого гепатиту в популяції хворих на ГГВ і ГГС у Донецькій області.

З метою верифікації показників летальності, отриманих шляхом моделювання, ми порівняли їх з опублікованими Українським інститутом стратегічних досліджень МОЗ України даними про смертність від захворювань органів травлення в Україні за

2012 - 2016 роки, яка склала за цей період близько 120 тис. осіб, з урахуванням чисельності населення за кожний рік спостереження (Чепелевська Л. А., 2013; 2016; 2018; Дзюба О. М., 2016). Біля 50 % із них, або близько 60 тис. осіб, загинуло від фіброзу і ЦП неалкогольної етіології (Чепелевська Л. А., 2013). Згідно з розробленою нами моделлю за аналогічний період мали б померти близько 63 тис. хворих. Зіставлення статистичних і розрахункових даних за роками показує достатньо добре співпадіння результатів (коефіцієнт кореляції (r) склав 0,6118, коефіцієнт множинної детермінації (R^2) = 0,3744, ($p < 0,05$)), що є доказом правомірності отриманої моделі природного перебігу ВГС в Україні.

Моделювання прогресування фіброзу. Через відсутність будь-яких даних, що дозволили б оцінити динаміку прогресування фіброзу у хворих на ВГС в Україні, ми скористались повіковими коефіцієнтами прогресування фіброзу, опублікованими у роботі Н. Razavi зі співавт., 2014. Автори роблять висновок, що отримані ними частоти прогресування фіброзу є універсальними й можуть використовуватись для побудови національних моделей, якщо дані для побудови таких відсутні. Частота ДЦ у нашій моделі складає 7,2 %, а смертності від ЦП - 34,3 % для змішаної популяції населення. Дані були запозичені з роботи К. М. Fleming зі співавт., 2010. Під час побудови моделі ми не враховували інших можливих причин летальних випадків у хворих на ХГС, крім смерті внаслідок ДЦ і ГЦК, або досягнення віку старше 75 років безвідносно статі пацієнта.

Результати моделювання природного перебігу гепатиту в популяції хворих на гепатит С в Україні. Станом на 2011 рік при природному перебігу захворювання популяція хворих на ХГС в Україні складала близько 3 % від загальної кількості населення або майже 1,5 млн осіб. Близько третини пацієнтів на цей час, згідно з нашими даними, мала стадію фіброзу F3 або ЦП.

Згідно з розробленою моделлю, при природному перебігу гепатиту у наступні 19 років кількість хворих із початковими стадіями фіброзу печінки має зменшитись, а зі стадіями фіброзу F3/F4, навпаки, збільшитись (рис. 10). Зміна кількості хворих із термінальними стадіями захворювання печінки (ДЦ і ГЦК), як і пов'язана з ними летальність, не такі динамічні, однак, мають стійку тенденцію до зростання.

До 2030 року розмір інфікованої популяції скоротиться на 26 %, при цьому пацієнти з тяжким фіброзом і ЦП будуть складати 57 % популяції, що майже вдвічі більше порівняно з 2011 роком (разом із ДЦ і ГЦК – 61 %).

Відповідно до результатів моделювання, більша частина летальних випадків, пов'язаних із кінцевими стадіями захворювання печінки, припаде на вік старше 55 років, причому від 2011 до 2030 року частка пацієнтів старшого віку серед померлих буде збільшуватись. Так, якщо з 2012 до 2020 року частка померлих до 50 років буде складати 34 %, то з 2021 до 2030 року цей показник зменшиться до 14 %, і навпаки, частка померлих у віці старше 60 років збільшиться з 36 % до 56 %.

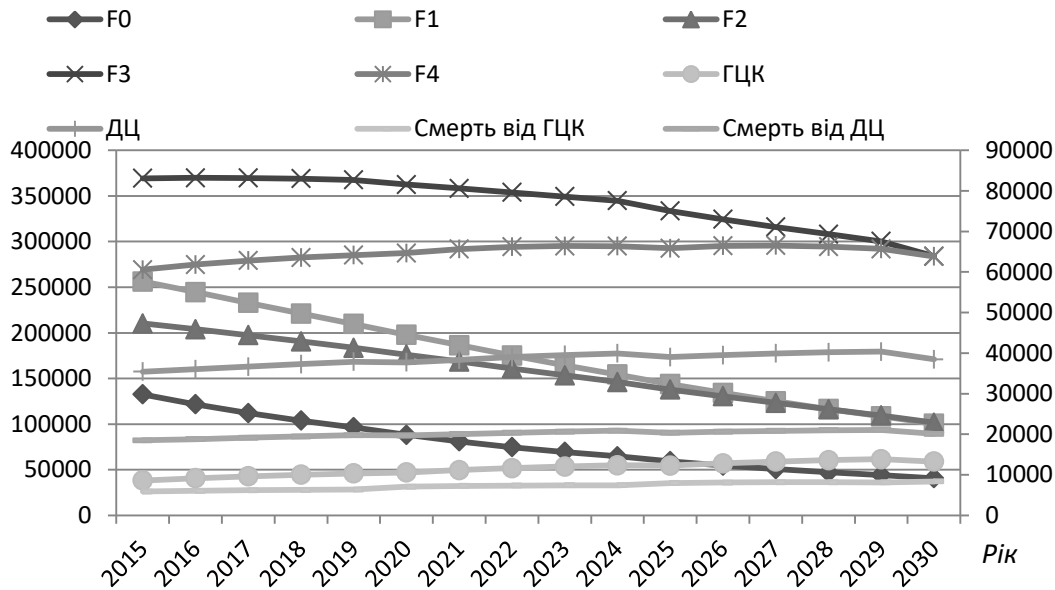


Рис. 10 - Динаміка популяції хворих на ХГС в Україні при природному перебігу захворювання з 2011 до 2030 року з урахуванням нових випадків захворювання

Згідно з розрахунковими даними, з 2011 до 2030 року можуть загинути 381605 пацієнтів. Це робить реалізацію Програми ВООЗ щодо елімінації вірусного гепатиту в Україні дуже актуальною. Якщо Програма буде виконана, то зниження летальності на 65 % за період 2016-2030 рр. буде рівнозначним збереженню життя більше 116 тис. хворих.

Оцінка впливу різних варіантів ПВТ на популяцію хворих на ХГС в Україні згідно з моделлю. Досягнення глобальної мети - елімінації ВГС до 2030 року, згідно з Програмою ВООЗ, передбачає, у тому числі, необхідність забезпечення доступу пацієнтів до сучасної вискоєфективної терапії в обсязі, який забезпечує зниження летальності мінімум на 65 % до 2030 року.

При моделюванні впливу ПВТ на популяцію хворих на ВГС в Україні, ми виходили із таких початкових припущень:

- 1 Пацієнти будуть отримувати лікування тільки ППД.
- 2 Частота СВВ безвідносно генотипу вірусу буде складати 95 % у хворих без ЦП і 90 % - у пацієнтів з ЦП.
- 3 Оскільки Україна належить до країн з обмеженими фінансовими можливостями, витрати на лікування мають бути мінімізовані та рівномірно розподілені на весь час виконання Програми.

Найменш витратним варіантом реалізації Програми буде стратегія, що припускає лікування пацієнтів, які знаходяться у зоні ризику розвитку летального випадку, а саме хворих із тяжким фіброзом і ЦП (надалі – стратегія №1). Моделювання показало, що в рамках стратегії №1 для зниження летальності на 65 % до 2030 року необхідно щорічно надати лікування 41 тис. таких пацієнтів (по 20500 тис. хворих із стадіями F3 та F4). Це дозволить знизити кількість летальних випадків на 66,2 %: з 17986 у 2015 році до 6069 – у 2030 році. Загальна кількість хворих, які мають отримати лікування з 2016 до 2030 року, згідно з даною стратегією, складе 615 тис. Витрати на лікування цих пацієнтів можна розглядати як мінімально

можливі для реалізації елімінаційної Програми ВООЗ, надалі вони будуть еталонними.

У випадку реалізації Програми кількість померлих від ДЦ і ГЦК скоротиться на 123307 осіб (кількість збережених життів), а частка пацієнтів із декомпенсованим ЦП і ГЦК у популяції хворих у 2030 році зменшиться у 2 рази, порівняно з природним перебігом захворювання.

Слід вказати, що досягнення цілей елімінаційної Програми не тотожно елімінації ВГС. По-перше, з 2015 до 2030 року популяція інфікованих поповниться майже 31 тис. нових хворих на хронічний гепатит (за рахунок трансформації гострого гепатиту у хронічний). По-друге, стратегія №1 не передбачає лікування пацієнтів із фіброзом F0-F2. Тому більш ніж у 478 тис. хворих із початковим м'яким або помірним фіброзом за час виконання Програми відбудеться прогресування захворювання і розвинеться тяжкий фіброз або ЦП (табл. 1).

Таблиця 1 - Характеристика інфікованої популяції при природному перебігу та в умовах застосування стратегії №1 за час виконання Програми ВООЗ

Показник	Природний перебіг	Стратегія №1
Популяція хворих у 2015 році	1456449	1456449
З них F0/F1/F2/F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	18,6/22,6/20,2/19,3/ 17,1/2,0/0,2	18,6/22,6/20,2/19,3/ 17,1/2,0/0,2
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395	29201/3395
Кількість нових випадків ХГС	30732	30732
Кількість пролікованих хворих	0	615000
Кількість вилікованих	0	568875
Кількість померлих хворих від ДЦ і ГЦК	323427	200120
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	37794
Кількість хворих з прогресуванням із F2 у F3/F4	478494	478494
Популяція хворих у 2030 році	1118530	691599
З них F0/F1/F2/F3/F4/ДЦ/ГЦК (%)	6,3/17,3/15,9/32,4/ 24,1/3,2/0,8	10,3/27,9/25,7/27,4/ 6,8/1,4/0,5
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	35407/9021	9909/3447
Кількість збережених життів	0	123307

Це потребує пошуку альтернативних стратегій реалізації елімінаційної Програми ВООЗ в Україні.

При розробці альтернативних стратегій ми виходили з того, що витрати на лікування збільшуватись не повинні, тобто загальна кількість пролікованих хворих має бути такою ж, як і під час реалізації стратегії №1. Можливий лише перерозподіл коштів, а не залучення нових. Нами було розглянуто варіанти з пропорційним (стратегії 2.1, 2.2, 2.3) та диспропорційним (стратегії 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8) розподілом коштів (табл. 2).

Таблиця 2 - Елімінація гепатиту С в Україні: варіанти стратегій

Кількість пацієнтів (тис.), що отримують лікування																		
Стадії фіброзу	Пропорційний розподіл			Диспропорційний розподіл														
	2.1	2.2	2.3	2.4			2.5			2.6			2.7			2.8		
	2016-2030			1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
F0	8,2
F1	8,2	10,3
F2	8,2	10,3	13,7	15	9	-	15	11	2	16	11	2	2	11	16	16	3,3	3,3
F3	8,2	10,3	13,7	10	12	11	10	10	9	8	9	9	9	9	8	8	8	9
F4	8,2	10,3	13,7	16	20	30	16	20	30	17	21	30	30	21	17	17	21	30
Усього	615	615	615	615			615			615			615			615		

Примітки: 1* - лікування з 2016 по 2022; 2* - у 2023; 3* - з 2024 по 2030

Пропорційний розподіл коштів між стадіями фіброзу F0-F4, хоч і дозволяє скоротити кількість хворих із прогресуванням захворювання за рахунок лікування пацієнтів зі стадіями фіброзу F0/F1, але веде до збільшення летальності, оскільки зменшується частка хворих з тяжким фіброзом/цирозом, що отримують лікування. Відсоток померлих у 2030 відносно 2015 року буде перевищувати цільовий показник ВООЗ на 44,6 %, 34,7 %, 19,8 % для стратегій 2.1, 2.2, 2.3, відповідно. Отже, ми дійшли висновку, чим менше буде частка хворих з початковими стадіями фіброзу, які отримають лікування, тим краще будуть результати лікування популяції в цілому. Але відмовитися від лікування хворих з помірним фіброзом все ж неможливо, бо вони складають більшість хворих в яких фіброз прогресує за роки виконання Програми. Тому ми припустили, що диспропорційний розподіл коштів може дати кращі результати при збереженні тих же витрат на лікування. При цьому ми виходили з того, що пріоритет у лікуванні повинні мати хворі з тяжким фіброзом, як із точки зору етичної, так і з позицій досягнення цілей елімінаційної Програми. З зазначених вище причин хворих із F0-F1 у стратегіях із диспропорційним розподілом коштів як кандидатів на лікування ми не розглядали.

Увесь період лікування був умовно розподілений на 2 етапи. Перший переслідував дві цілі: швидкого зниження летальності і досягнення проміжного цільового показника, другий - попередження прогресування фіброзу із F2 у F3. Моделювання показало, що всі стратегії, крім 2.7, дозволять досягти цільового показника ВООЗ до 2030 року. А найкращою ми вважаємо стратегію № 2.6, використання якої дозволить максимально скоротити кількість хворих із прогресуванням фіброзу із F2 у F3 (табл. 3).

Таблиця 3 - Характеристика інфікованої популяції при природному перебігу захворювання та у випадку використання стратегій №1, № 2.6 за час виконання Програми ВООЗ

Показник	Природний перебіг	Стратегія	
		№1	№2.6
Популяція хворих у 2015	1456449		
З них (%) F0/F1/F2/F3/F4/ДЦ/ГЦК	18,6/22,6/20,2/19,3/17,1/2,0/0,2		
З них ДЦ/ГЦК (абс.)	29201/3395		
Кількість нових випадків ХГС	30732		
Кількість пролікованих хворих	0	615000	
Кількість вилікованих	0	568875	566750
Кількість померлих від ДЦ і ГЦК	323427	200120	212794
Кількість померлих після досягнення віку 75+	83365	37794	38664
Кількість хворих з прогресією із F2 у F3/ F4	478494	478494	382229
Популяція хворих у 2030	1118530	691599	679058
З них F0/F1/F2/F3/F4/ ДЦ/ГЦК (%)	6,3/17,3/ 15,9/32,4/ 24,1/3,2/0,8	10,3/27,9/ 25,7/27,4/ 6,8/1,4/0,5	10,5/28,4/ 21,2/33,7/ 4,3/1,4/0,5
З них декомпенсованим ЦП/ГЦК (абс.)	35407/9021	9909/3447	4478/1253
Кількість збережених життів	0	123307	110633
Кількість померлих у 2015 році	17986	17986	17986
Кількість померлих у 2020 році абс./% відносно 2015 року	20055/111,5	16168/ 89,8	16977/94,3
Кількість померлих у 2030 році абс./ % відносно 2015 року	21652/120,3	6069/33,7	5731/ 31,8

Порівняно зі стратегією №1, стратегія №2.6 дає можливість попередити прогресування захворювання у 96265 хворих і знизити летальність від ДЦ і ГЦК до 2030 року майже на 32 %, порівняно із 2015 роком, що, фактично, означає досягнення цільових показників Програми ВООЗ.

Ефективний скринінг як необхідна умова реалізації програми ВООЗ щодо елімінації ВГ в Україні. Необхідною умовою реалізації Програми ВООЗ щодо елімінації вірусного гепатиту є не тільки наявність достатнього мінімуму коштів для придбання противірусних препаратів, але й достатньої кількості пацієнтів, яким би таке лікування могло бути призначено.

Мінімальну кількість хворих, яку слід виявити, щоб серед них було 41 тис. пацієнтів зі стадіями фіброзу F3/F4, визначали за формулою: $X=41000*100/A - B$, де X – кількість пацієнтів, яких необхідно виявляти щорічно; A – частка хворих із F3/F4 у популяції хворих на ВГС у поточному році; B – кількість виявлених у минулі роки пацієнтів із F0-F2, у яких захворювання трансформувалось у F3 в попередньому році. Ця кількість пацієнтів не є постійною, вона буде щорічно знижуватися, бо частка пацієнтів з F3/F4 у популяції виявлених (B) та ще не виявлених (A) хворих буде зростати внаслідок природного перебігу захворювання. Таким чином, згідно наших розрахунків, для лікування 615 тис. хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 (по 41 тис. щорічно з 2016 до 2030 року), необхідно виявити 954954 пацієнтів зі стадіями фіброзу F0-F4 (65 % від чисельності інфікованої популяції на початок 2015 року).

Якщо всі хворі будуть виявлені, та 615 тис. з них отримають лікування, як це передбачається стратегією №1, на початок 2030 року чисельність невиявленої популяції складе 343517 хворих, що на 30 % менше від такого ж показника при природному перебігу захворювання, але на 20 % більше цільового показника ВООЗ. Отже, реалізація стратегії №1 веде до запланованого зниження летальності, але не дозволяє досягти цільового показника ВООЗ зниження числа нових випадків ХГС, хоча суттєво поліпшує цей показник у порівнянні з природнім перебігом захворювання.

При реалізації стратегії № 2.6 кількість хворих, яких необхідно виявляти щорічно, розраховували за тим же принципом, але дещо складніше, що пов'язано з різною питомою вагою пацієнтів зі стадіями фіброзу F2:F3:F4, що отримують лікування з 2016 по 2022 рік, у 2023 році, та з 2024 по 2030 роки. Згідно з нашими розрахунками, для реалізації стратегії №2.6 з 2016 до 2030 року необхідно виявити 1133572 хворих зі стадіями фіброзу F0-F4, що на 178618 пацієнтів більше порівняно зі стратегією №1. Таким чином, на початок 2030 року чисельність невиявленої популяції складе 181332 хворих або 15,8 % від такої при природному перебігу захворювання, що майже співпадає з цільовим показником ВООЗ (10 %).

Таким чином, щоб пролікувати 615 тис. хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 або F2-F4 згідно стратегій №1 та №2.6, треба виявити, відповідно, майже 955 тис. і більш ніж 1,13 млн. хворих зі стадіями захворювання F0-F4. Це надзвичайно амбітне завдання, враховуючи те, що приблизно 90 % інфікованих в Україні не знають про свій статус. Отже, впровадження сучасної методології скринінгу на вірусні гепатити є невід'ємною умовою реалізації цільової Програми ВООЗ в Україні.

ВИСНОВКИ

1 В Україні вірусом гепатиту С уражено близько 1,3 млн осіб, у 25 % з яких, захворювання з часом прогресує у ЦП і ГЦК. Поява нових високоефективних протівірусних препаратів дозволила ВООЗ запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів у світі до 2030 року, яку, у числі інших країн, підтримала і Україна. Найважливішою складовою реалізації Програми є моделювання природного перебігу захворювання для визначення тягаря ВГС, впливу на нього різних схем ПВТ, а також визначення пріоритетності в лікуванні пацієнтів з різною стадією фіброзу в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

2 Головними складовими тягаря ВГС в Україні є 1,3 млн HCV-інфікованих з них у 33 % з наявністю тяжкого фіброзу або ЦП та високий показник смертності (30 на 100 тис. населення). Прогностично несприятливими популяційними чинниками є превалювання серед них чоловіків (61 %), інфікування у молодому віці (63,3 % у віці від 16-30 років), раннє формування тяжкого фіброзу/ЦП (31 % хворих молодше 60 років).

3 У хворих на ХГС найбільш значущими чинниками, які впливають на прогресування фіброзу, є вік (OR = 1,09), стать (OR = 4,95) й активність гепатиту (OR = 123,45). Рівняння логістичної регресії, яке пов'язує ці показники, дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування ПВТ ($\chi^2 = 574,17$, $df = 3$, $p < 0,001$).

4 Природний перебіг ВГС в Україні, згідно отриманої моделі, характеризується зменшенням кількості інфікованих на 337919 осіб до 2030 року за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК (323427) над випадками ГГС (30732), що пов'язано зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років до 2030 року збільшиться на 20 %, порівняно з періодом до 2021 року, і складатиме 56 %; збільшиться частка осіб із тяжким фіброзом/ЦП до 2030 року - до 56,5 %, порівняно з 36,4 % у 2015 році.

5 Запропонована стратегія № 1 для досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами передбачає лікування 615 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП (42,2 % від чисельності інфікованої популяції у 2015 році). Недоліком цієї стратегії є прогресування захворювання у 478494 виявлених хворих із мінімальним-помірним фіброзом печінки, пов'язана з ненаданням терапії. Здолати недолік стратегії № 1 можна за умов збільшення витрат на лікування.

6 Реалізація стратегії №1 передбачає виявлення 954954 хворих на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F0-F4 та проведення протівірусного лікування пацієнтів з тяжким фіброзом/ЦП, що дозволить до 2030 року знизити кількість нових випадків ХГС на 70 % порівняно з 2015 роком, що, однак, буде на 20 % менше цільового показника Програми ВООЗ. Необхідними умовами для досягнення цільового показника Програми є активізація скринінгу та збільшення фінансування, за рахунок чого буде можливим охоплення достатньої кількості хворих протівірусним лікуванням, що зробить скринінг максимально доцільним й наблизить Україну до досягнення цільового показника ВООЗ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 Рекомендовано верифікувати стадію фіброзу печінки у пацієнтів з ХГС похилого віку за результатами морфологічного дослідження гепатобіоптатів, оскільки частка хворих у популяції без фіброзу за результатами FibroTest істотно менше, ніж за даними біопсії (3 % проти 29 %), а середній вік пацієнтів з початковими стадіями фіброзу печінки (F0-F1) вірогідно нижче ($p < 0,05$), ніж за результатами FibroTest.

2 Для упорядкування позиції хворих на ХГС в аркуші очікування протівірусної терапії рекомендовано застосовувати регресійне рівняння, в якому враховуються показники ActiTest (y), FibroTest (Z) стать хворого (g), вік (x), яке дозволяє ранжувати хворих згідно з ризиком прогресування фіброзу печінки.

$$Z = \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g) / (1 + \exp(-9,1781 + (0,0864) * x + (4,8158) * y + 1,59960 * g)).$$

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зайцев И. А., Потий В. В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза печени (Forns, MDA) у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. Т. 20. № 2. С. 194-197. (Дисертанту належить ідея розрахунку стадію фіброзу за допомогою індексів Forns й MDA та отримані результати зіставити з результатами біопсії печінки. Особисто здобувачем проведена статистична обробка отриманих результатів).
2. Зайцев И. А., Потий В. В. Предикторы ответа на терапию боцепревиrom и теллапревиrom в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012. №3-4 (03). С. 120-131. (Особисто здобувачем підсумовані результати клінічних досліджень, які оцінюють ефективність теллапревіра і боцепревіра).
3. HCV-інфекція й лімфорполіферація (огляд літератури) / В. В. Потій, І. А. Зайцев, В.Т. Кірієнко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2016. №3. С. 7-9. (Особисто здобувачем проведено пошук літератури присвяченій ролі HCV-інфекції у запуску процесів лімфорполіферації).
4. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году. *Гепатология*. 2017. № 4 (38). С. 6-13. (Дисертанту належить ідея розрахунку мінімальної кількості хворих, яких потрібно щорічно лікувати, для того щоб досягти цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).
5. Зайцев И. А., Потий В. В., Кириенко В. Т. Эффективный скрининг как необходимое условие реализации программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов в Украине. *Гепатология*. 2018. № 1 (39). С. 6-11. (Особисто здобувачем розраховано мінімальну кількість хворих, яких потрібно щорічно виявляти, для того щоб мати можливість пролікувати необхідну кількість

хворих з метою досягнення цільового показника Програми ВООЗ щодо зниження летальності від кінцевих стадій захворювання печінки до 2030 року).

6. Zaytsev I., Potii V., Kiriienko V. Possible strategies for the implementation of WOH Program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030. *Journal of education, health and sport*. 2018. V.8. №6. P. 324-335. *(Особисто здобувачем визначені можливі стратегії виконання Програми ВООЗ з елімінації вірусного гепатиту С до 2030 року).*
7. Оцінка фіброзу печінки як головної складової природного перебігу хронічного гепатиту С залежно від віку/ В. В. Потій, І. А. Зайцев, В. О. Мірошніченко, А. Ю. Лях. *Природно-осередкові інфекції: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів* (Ужгород, 17-18.05.2012 р.). Ужгород, 2012. С. 264- 265. *(Особисто здобувачем зіставлені стадія фіброзу з віком хворих, проведена статистична обробка отриманих результатів).*
8. Потій В. В. Віковий розподіл захворюваності на гострі гепатити В і С у Донецькій області. *Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України* (Алушта, 3-4.10.2013 р.). Алушта, 2013. С. 134-135.
9. Потій В. В., Зайцев І. А. «Портрет» хворого на гепатит С у Донецькій області. *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів* (жовтень 2014 року). С. 163-164. *(Особисто здобувачем оцінено питому вагу хворих з різними стадіями фіброзу, зіставлені ступінь активності захворювання з рівнем АЛТ та стадією фіброзу печінки).*
10. Потій В. В., Зайцев І. А., Кириєнко В. Т. Зависимость фиброза печени от возраста и пола больных. *Епідеміологічні дослідження в клінічній та профілактичній медицині: досягнення та перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю* (Харків, 12-13.03.2015р.). Харків, 2015. С. 192-195. *(Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з віком та статтю хворих).*
11. Zaytsev I., Potiy V., Miroshnichenko V., Kiriienko V. Epidemiology of Viral Hepatitis C in Donetsk Region of Ukraine. *Viral Hepatitis and Co-infection with HIV: 1st Central and Eastern European Meeting* (Warsaw, Poland, 22-23.06.2015). Warsaw, 2015. P. 27. *(Особисто здобувачем визначено вік інфікування переважної більшості хворих на гострий гепатит С. Оцінено питому вагу пацієнтів з різними генотипами вірусу та стадіями фіброзу. Проведена статистична обробка отриманих результатів).*
12. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Значущість дослідження сироваткових трансаміназ для моніторингу природного перебігу вірусного гепатиту. *Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»* (Вінниця, 29-30.09.2016 р.). Вінниця, 2016. С. 74-76. *(Дисертанту належить ідея зіставлення стадії фіброзу печінки з рівнем АЛТ).*

13. Потій В. В., Зайцев І. А., Кірієнко В. Т. Залежність гістологічної активності при хронічному гепатиті С від віку й статі хворого (за даними неінвазивних тестів). *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленума ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Житомир, 5-6 жовтня 2017 р.). Житомир, 2017. С. 126-127. *(Особисто здобувачем зіставлені ступінь гістологічної активності гепатиту з віком та статтю хворих. Проведена статистична обробка отриманих результатів).*
14. Зайцев І. А., Потій В. В., Кірієнко В. Т. Стратегія реалізації Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря інтерніста: сучасні аспекти*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (Суми, 30–31.05.2018 р.). Суми, 2018. С. 40-42. *(Особисто здобувачем визначена стратегія, яка дозволить досягти цільових показників Програми ВООЗ з елімінації гепатиту С в Україні до 2030 року).*

АНОТАЦІЯ

Потій В. В. Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 - інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, 2018.

Дисертація присвячена вивченню природного перебігу й розробці стратегій елімінації вірусного гепатиту С в Україні. Епідеміологічні особливості ГГВ і ГГС були вивчені у 4358 хворих, природний перебіг ХГС – у 1654 пацієнтів, з яких 142 з ЦП. 897 хворим було виконано визначення стадії фіброзу й активності гепатиту за допомогою неінвазивних методів дослідження або біопсії, у 667 пацієнтів було проведено генотипування вірусу гепатиту С.

Створена популяційна модель, що дозволяє оцінити тягар вірусного гепатиту С, розробити стратегії реалізації Програми ВООЗ щодо елімінації вірусного гепатиту С в Україні до 2030 року. Розроблений спосіб, що дозволяє спрогнозувати динаміку фіброзу у конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії та активності захворювання на момент прогнозування. Використання моделі природного перебігу вірусного гепатиту С в Україні дозволяє визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню та лікуванню у рамках цієї Програми. Прогнозування динаміки фіброзу у конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності захворювання на момент прогнозування дозволяє об'єктивізувати пріоритетність у призначенні противірусної терапії в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

Ключові слова: природний перебіг гепатиту С, елімінація гепатиту С, моделювання, стадія фіброзу, стратегії терапії, індивідуальний прогноз, популяційне прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Потий В.В. Естественное течение и возможные стратегии элиминации вирусного гепатита С. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Винница, 2018.

Диссертационная работа посвящена изучению естественного течения и разработке стратегий элиминации ВГС в Украине. Эпидемиологические особенности острых вирусных гепатитов были изучены на 4358 больных, естественное течение ХГС - на 1654 пациентах, из которых 142 больных с ЦП. 897 больным было выполнено определение стадии фиброза и активности гепатита с помощью неинвазивных методов исследования или биопсии, у 667 пациентов было проведено генотипирование вируса HCV.

Создана популяционная модель, позволяющая оценить бремя ВГС, разработать стратегии реализации Программы ВОЗ по элиминации ВГС в Украине до 2030 года. Разработан способ, позволяющий спрогнозировать динамику фиброза у конкретного больного через произвольное количество лет в зависимости от стадии и активности заболевания на момент прогнозирования. Использование модели естественного течения ВГС в Украине позволяет определить затраты на реализацию элиминационной Программы ВОЗ в Украине и планировать ежегодное количество пациентов, которые подлежат выявлению и лечению в рамках этой Программы. Прогнозирование динамики фиброза у конкретного больного через произвольное количество лет в зависимости от стадии и активности заболевания на момент прогнозирования позволяет объективизировать приоритетность в назначении противовирусного лечения в условиях ограниченных материальных ресурсов.

Ключевые слова: естественное течение гепатита С, элиминация гепатита С, моделирование, стадии фиброза, стратегии терапии, индивидуальный прогноз, популяционное прогнозирования.

SUMMARY

Potiy V.V. Natural history and possible strategies of the elimination of hepatitis C virus. – Manuscript copyright.

Thesis for a scientific degree of the candidate of medical science (PhD) in specialty 14.01.13 - infectious diseases. - Vinnitsa National Medical University n. a. N.I. Pirogov, Vinnitsa, 2018.

The dissertation is devoted to the investigation of the natural history and the development of strategies for the elimination of hepatitis C virus (HCV) infection in Ukraine.

Epidemiological features of acute hepatitis B (AGB) and C (AGC) were studied in 4358 patients, natural history of CHC - in 1654 patients including 142 patients with LC. 987 patients were determined the stage of fibrosis and hepatitis activity by non-invasive methods of the examination or biopsy, genotyping of HCV was performed in 667 patients.

It has been established that the main components of the burden of HCV in Ukraine are a large number of infected people (1.3 million according to the data of epidemiological studies), 33 % of them have severe forms of fibrosis or cirrhosis, there is a high level of mortality (30 to 100 000 population). Predicted unfavorable population factors include the prevalence among infected men (61 %), infection with chronic hepatitis at a young age (in 63.3 % that occurs at the age of 16 to 30 years), early formation of severe forms of fibrosis / cirrhosis (31 % of patients compose the people who are younger than 60 years). The most significant factors that influence the progression of fibrosis were age ($r = 0.37$, $p < 0,05$), sex ($p < 0,05$) and hepatitis activity ($r = 0.6$, $p < 0,05$). The logistic regression equation that connects these indicators can be used to predict the dynamics of fibrosis and to determine the patient's position in the waiting list for antiviral therapy.

According to the obtained model it has been established that the main tendencies of natural history of HHC in Ukraine are a decrease in the number of infected in 337719 people by 2030 due to the prevalence of mortality from LC and HCC (323427 cases) over the burden of AHC (30732); "aging" of the infected population that is associated with the same causes namely the proportion of the patients older than 60 years will have been increased in 20 % by 2030 compared to the period until 2021 - and it will be 56 %; there will be an increase in the proportion of the patients with severe forms of fibrosis / cirrhosis in 56.5 % by 2030 compared with 36.4 % in 2015. It has been determined that in order to achieve the targets of the WHO program in Ukraine by 2030 *with minimum costs* (strategy 1) it is necessary to provide treatment to 615,000 patients with severe forms of fibrosis / cirrhosis (42.2 % of the population in 2015). In 478494 patients with minimal and mild fibrosis there will be a progression of the disease associated with failure to provide the therapy. In no other way than to increase the cost of treatment the shortcoming of this strategy can't be overcome. It has been specified that for the implementation of strategy 1 it is necessary to identify 954954 patients with the stages of fibrosis F0-F4. This will have reduced the number of new cases of CHCV in 70 % by 2030 compared to 2015 which, however, it is 20 % less than the target of the WHO Program. Allow for the fact that screening cannot be an end in itself, only an increase in funding, and at the expense of it - the coverage of patients with treatment will make its continuation expedient and it will bring us closer to achieving the target of WHO.

Key words: natural history of hepatitis C virus, elimination of hepatitis C virus, modeling, fibrosis stage, therapy strategies, individual prognosis, population prediction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	-	аланінаніотрансфераза
ВГС	-	вірусний гепатит С
ВООЗ	-	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГГВ	-	гострий вірусний гепатит В
ГГС	-	гострий вірусний гепатит С
ГЦК	-	гепатоцелюлярна карцинома
ДЦ	-	декомпенсований цироз
ПВТ	-	протівірусна терапія
ППД	-	препарати прямої дії

СЕС	- санітарно – епідеміологічна станція
ХГС	- хронічний вірусний гепатит С
ЦП	- цироз печінки
HBV	- вірус гепатиту В
HCV	- вірус гепатиту С
HIV	- вірус імунодефіциту людини

Замовлення №3190. Наклад: 100екз.
Формат 60/84/16. Ум.од.1,5
Надруковано: Видавництво ЦТРІ – «Друкарський дім»
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
видавництв ДК № 5071 від 23.03.2016
м. Краматорськ, вул. Олекси Тихого, 1-б
тел.: (06264) 6-73-34, (066) 076-76-21